





COLLAGEN - BASE MATRIX

Patent number: JP9031334
Publication date: 1997-02-04
Inventor: SANDOU PITARU; MATEITOYAFU NOFU
Applicant: KORUUBAA R & D LTD
Classification:
- International: A61L27/00; A61K6/00; A61L31/04; C07K14/78;
C08H1/02; C08H1/06; C08K3/32; C08K5/00; C08L5/00;
C08L89/00; A61L27/00; A61K6/00; A61L31/04;
C07K14/435; C08H1/00; C08K3/00; C08K5/00;
C08L5/00; C08L89/00; (IPC1-7): C08L89/00;
A61L27/00; C08K3/32; C08L5/00
- european: A61K6/00; A61L31/04F2; C08H1/06
Application number: JP19950204020 19950719
Priority number(s): IL19940110367 19940719

Also published as:

 EP0693523 (A2)
 ~~US5955488 (A1)~~
 EP0693523 (A3)
 EP0693523 (B1)

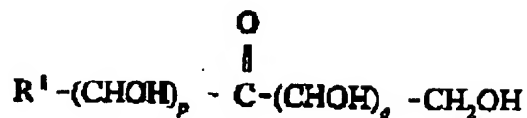
Report a data error here

Abstract not available for JP9031334
 Abstract of correspondent: EP0693523

A collagen matrix comprises collagen fibrils which
 are cross-linked to one another by a reducing
 sugar or a reducing sugar derivative. The
 collagen matrix may be formed into a membrane
 useful in guided tissue regeneration. <MATH>



I



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-31334

(43) 公開日 平成9年(1997)2月4日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 L 89/00	L S E		C 0 8 L 89/00	L S E
A 6 1 L 27/00			A 6 1 L 27/00	V
C 0 8 K 3/32			C 0 8 K 3/32	
C 0 8 L 5/00	L A W		C 0 8 L 5/00	L A W

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 9 頁)

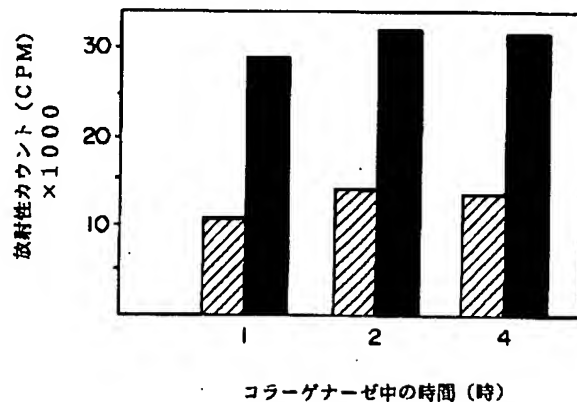
(21) 出願番号	特願平7-204020	(71) 出願人	595115134 コルーバー・アール・アンド・デイ・リミ テッド イスラエル・ラマトーガン52290・ベン エリーザーストリート46
(22) 出願日	平成7年(1995)7月19日	(72) 発明者	サンドウ・ピタル イスラエル・テルーアビブ62300・イエフ ダハマカピストリート70
(31) 優先権主張番号	1 1 0 3 6 7	(72) 発明者	マテイトヤフ・ノフ イスラエル・レホボト76228ハブリガダス トリート15
(32) 優先日	1994年7月19日	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉
(33) 優先権主張国	イスラエル (I L)		

(54) 【発明の名称】 コラーゲンベースマトリックス

(57) 【要約】

【課題】 毒性がなく、分解速度を制御できる体内埋植可能な膜を提供する。

【解決手段】 コラーゲンマトリックスは還元糖又は還元糖誘導体により互いに架橋されたコラーゲン原繊維を含む。コラーゲンマトリックスは、誘導組織再生に有用な膜に形成することができる。

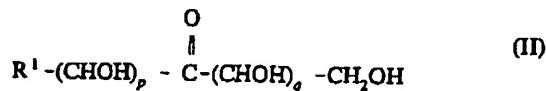


【特許請求の範囲】

【請求項1】 分子又は細繊維が架橋剤により互いに架橋されているコラーゲン原繊維を含み、架橋剤が水溶液中でアルデヒド又はケトンの状態で存在することができる種類の還元糖又は還元糖誘導体を含むことを特徴とするコラーゲンマトリックス。

【請求項2】 還元糖又は還元糖誘導体が次式Ⅰ又はⅡ：

【化1】



【式中、

R¹はH又は低級アルキルもしくはアルキレン、アミノ酸、ペプチド、サッカリド、プリンもしくはピリミジン塩基、リン酸化プリンもしくはピリミジン塩基であり、nは2～9の整数であり、p及びqはそれぞれ独立して0～8の整数であり、但しp及びqは合計が少なくとも2であり、8以下である】の1つにより示される化合物である請求項1に記載のコラーゲンマトリックス。

【請求項3】 請求項1又は2のいずれか1つに記載のマトリックスを含む体内埋植可能な装置。

【請求項4】 誘導（guided）組織再生のための膜障壁である請求項3に記載の装置。

【請求項5】 石灰化骨、除タンパク骨及び合成ヒドロキシアパタイトから成る群より選ばれる第1成分並びにオステオカルシン又はビトロネクチンである第2成分を含むマトリックス。

【請求項6】 熱処理脱石灰化骨を含むマトリックス。

【請求項7】 請求項4に記載の組織再生誘導膜及び空間保持材を含む誘導組織再生で用いるためのキット。

【請求項8】 コラーゲンを還元糖と、分子とコラーゲンの原繊維が互いに架橋する条件下で反応させることを含むコラーゲンマトリックスの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の分野】本発明は新規なコラーゲンベースマトリックス及びこのマトリックスを含む装置に関する。そのような装置の特定の例は、誘導（guided）組織再生（GTR）で有用なコラーゲンベースシートであり、それを本明細書で“GTR膜”と呼ぶ。

【0002】本発明のGTR膜の特定の用途は、歯科医術における歯根組織の誘導組織再生のための用途である。

【0003】本発明はマトリックスの製造法にも関す

る。

【0004】

【従来の技術】誘導組織再生は、疾患又は外傷により破壊された組織又は臓器の形態及び機能を還元又は再生することを目的とする外科手術法である。組織再生の場合、再生する組織は、破壊された健康な組織が以前に占めていたと同一の部位及び空間に再集合（repopulate）しなければならない。さらに再生部位における種々の再生組織の間の形態学的及び機能的関係を還元するために、冒された部位の再集合及び続く再集合細胞の分化は、秩序のある協調的過程でなければならない。

【0005】GTRの方法は、冒された部位の秩序のある協調的な再集合を組織の再生により可能にすることを目的とする。この目的のために、再生組織及び再生過程に介入し得る組織の間に障壁が置かれる。障壁は、冒された部位が正しい組織により再集合され、再生組織が成熟に達するまで適所に保持される。

【0006】膜障壁は現在、主に歯科医術において、歯根疾患又は外傷により破壊された歯根組織の再生のGTRのために用いられている。一般に非分解性材料から作られた膜及び分解性材料から作られた膜の2種類の膜が用いられている。

【0007】コラーゲンは十分に決定された三重らせん立体配置を有するタンパク質の一族である。これらのタンパク質の中でコラーゲンⅠ型が最も多く存在し、体のタンパク質の約25%及び結合組織のタンパク質の約80%を構成する。コラーゲンⅠ型は重合して繊維及び束の集合体を形成する。コラーゲンは、分解及び合成により体内で常に再構成されている。コラーゲンⅠ型は特異的な酵素—コラーゲナーゼ—によってのみ分解され、いずれの非特異的タンパク質分解に対しても耐性である。

【0008】コラーゲンは弱い抗原であり、その抗原性のほとんどは分子の非らせん末端にある。これらの末端はペプシンなどの酵素により除去することができる。その弱い抗原性及びその分解に対する相対的耐性が、コラーゲンを体内埋植可能な装置の構築材料としての優れた候補としている。

【0009】Ⅰ型コラーゲンの分子溶液は、このタンパク質の豊富な結合組織から調製することができ、次いで分子コラーゲンを原繊維に再集合させることができ、次いでそれを組み合わせてコラーゲンマトリックスを形成することができる。コラーゲンマトリックスは試験管内で成形し、多数の体内埋植可能な装置、例えばコラーゲンシート、コラーゲン管などにすることができる。

【0010】体内埋植可能な装置の形成に用いられる場合、コラーゲンマトリックスは長期間その一体性を保持しなければならない。コラーゲン原繊維の分解に対する耐性は、分子間架橋の数を増加させることにより向上させることができる。アルデヒド固定液及びイミドなどの数種の試薬ならびに放射線照射などの処理がこの目的の

達成のために用いられてきた。そのような処理の主な欠点は毒性及び架橋の程度を正確に制御できないことである。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は誘導組織再生のための膜又は管などの体内埋植可能な装置で用いるために適したコラーゲンマトリックスの提供である。

【0012】本発明の別の目的は、そのようなマトリックスの製造法の提供である。

【0013】本発明のさらに別の目的は誘導組織再生法において有用な成分を含むキットの提供である。

【0014】本発明のさらに別の目的は、誘導組織再生(GTR)の方法の提供である。

【0015】本発明のさらに別の目的は、GTR法で用いるための空間保持材の提供である。

【0016】

【課題を解決するための手段】本発明に従えば、コラーゲンを還元糖と反応させることによりコラーゲンを架橋することを、コラーゲンをコラーゲン分解(collagenolytic degradation)に対して耐性とすることができ、かくして種々のコラーゲンベース体内埋植可能装置の構築材料として有用な架橋コラーゲンマトリックスが提供される。

【0017】本発明は、その第1の特徴に従い、その分子又は細繊維が架橋剤により互いに架橋されているコラーゲン原繊維を含み、架橋剤が還元糖又は還元糖誘導体を含むコラーゲンマトリックスを提供する。

【0018】本発明はさらに、コラーゲンを還元剤と反

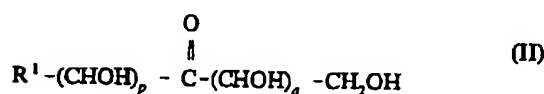
応させ、それによりコラーゲンの原繊維が互いに架橋されることを含むコラーゲンマトリックスの製造法を提供する。製造に続いてコラーゲンマトリックスを例えばアルコール溶液中で脱水し、次いで臨界点乾燥するのが好ましい。

【0019】該架橋剤はアルデヒド単糖又は α -炭素が水溶液中でアルデヒド又はケトンの状態で存在する単糖誘導体であることができる。

【0020】該架橋剤は次式I又はII:

【0021】

【化2】

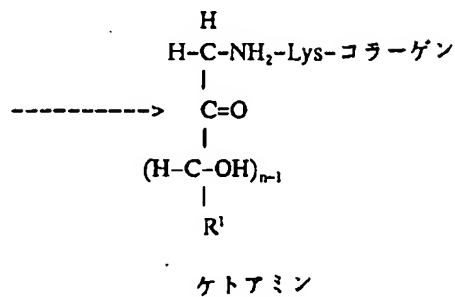
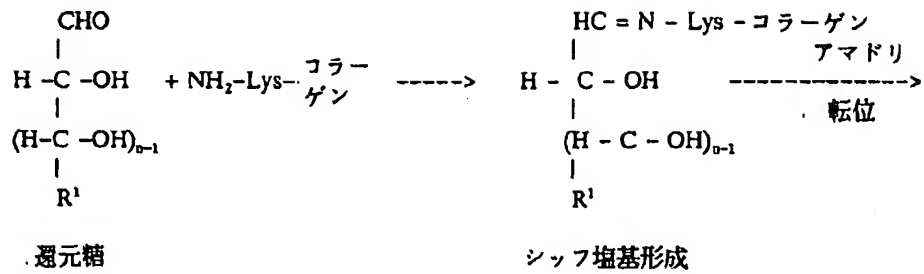


【0022】[式中、 R^1 はH又は低級アルキルもしくはアルキレン、アミノ酸、ペプチド、サッカリド、プリンもしくはピリミジン塩基、リン酸化プリンもしくはピリミジン塩基であり、 n は2~9の整数であり、 p 及び q はそれぞれ独立して0~8の整数であり、但し p 及び q は合計が少なくとも2であり、8以下である]の1つにより示される化合物であることができる。

【0023】還元糖はコラーゲン分子のアミノ酸の α 又は ϵ アミノ基と Schiff 塩基を形成することができる。Schiff 塩基は以下の反応式によりアマドリ転位を行い、ケトアミン生成物を形成する:

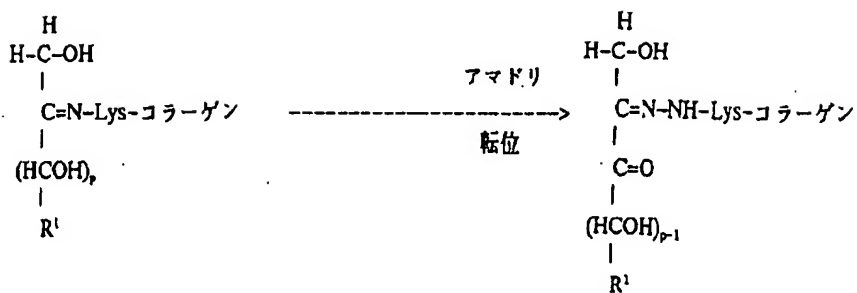
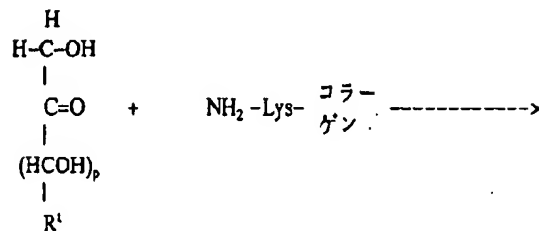
【0024】

【化3】

a. アルデヒド糖

【0025】

【化4】

b. ケトン糖

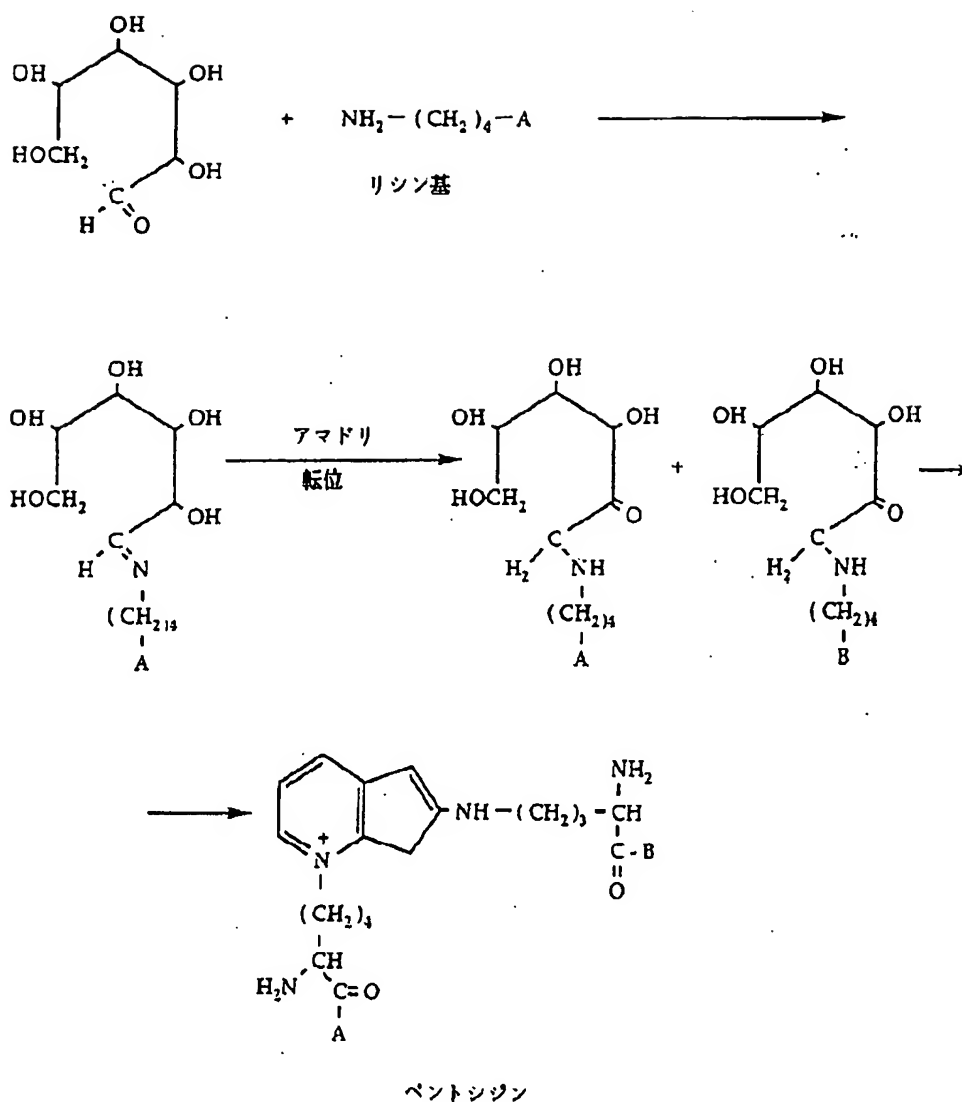
【0026】次いで2つの隣接するケトアミン基が縮合して適した分子間又は分子内架橋を形成する。

【0027】架橋剤がリボースである場合、ペントシジン(pentosidine)基を介した安定な架橋を以下の反応式により形成することができる(次式におい

て“A”は第1のコラーゲン分子を示し、“B”は第2のコラーゲン分子を示す)：

【0028】

【化5】



【0029】該還元剤の例はグリセロール、トレオース、エリトース、リクソース、キシロース、アラビノース、リボース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロースあるいは他のジオース、トリオース、テトロース、ペントース、ヘキソース、セプトース、オクトース、ナノース又はデコースである。

【0030】生体内の場合のコラーゲンマトリックスの分解速度は、マトリックス中のコラーゲン分子間の架橋の程度により制御することができる。これは今度はマトリックスの製造の間の糖の濃度、温度、及びコラーゲンが糖に暴露されている時間の長さにより制御することができる。

【0031】マトリックスはある種の治療効果を有する種々の薬剤を含むことができ、それは該糖類によりマトリックス内に固定される。マトリックスが本来の場所にある場合、これらの薬剤はマトリックスが徐々に分解する間に徐々に放出される。これらの薬剤には抗微生物剤、抗炎症剤、組織再生誘導性を有する因子などが含ま

れる。

【0032】抗微生物剤の例はペニシリン、セファロsporin、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシンなどの抗生物質、スルホンアミド及びミコナゾールなどの殺菌薬である。

【0033】抗炎症剤の例はコルチゾン、その合成誘導体又はいずれかの合成抗炎症薬である。

【0034】組織誘導性を有する因子の例は、繊維芽細胞成長因子、血小板由来増殖因子、トランスフォーミング成長因子、セメント質成長因子、インスリン様成長因子などの成長因子、骨形態形成タンパク質などの分化因子、付着因子 (attachment factor) (これらは糖類による、又はそのコラーゲンに結合する自然の能力を利用することによる架橋を用いてもマトリックスに結合することができる) である。

【0035】本発明のコラーゲンマトリックスは、GTRのための膜障壁として作用するシート、コラーゲンベース管を含む複数の体内埋植装置の製造に、神経又は血管再生などのために有用である。

【0036】本発明の障壁膜は典型的に厚さが0.05mm～2mmの範囲である。膜の寸法は約0.5cm²～400cm²の範囲、又はそれ以上であろう。

【0037】本発明のコラーゲン膜はいずれの非特異的タンパク質分解に対しても耐性である。それらはコラーゲナーゼにより、上記ですでに指摘した通り架橋の量により制御することができる速度で分解される。

【0038】本発明の1つの実施態様に従うと、コラーゲンマトリックスは空間保持材料(“空間保持材”)と組み合わせて用いることができる。空間保持材は再生細胞が移動し、再集合できる空間を保持するためにいくつかの方法において用いられる。例えば腫瘍が骨から切り出された場合などのいくつかの場合、そのような空間は自然に起こる。例えば種々の歯根又は骨の障害などの他の場合、そのような空間は利用できない。そのような場合、障壁と再生組織の間に充填材料を挿入することが必要である。空間保持材の例は(i)ヒアルロン酸、(ii)石灰化凍結乾燥骨、(iii)除タンパク骨、(iv)合成ヒドロキシアパタイト、(v)(ii)～(iv)で挙げたもの以外のオステオカルシン又はビトロネクチンの濃厚な結晶性材料、及び(vi)熱処理脱石灰化骨である((ii)、(iii)及び(vi)の骨由来物質はヒト起源のものが好ましい)。上記のいずれかの空間保持材の組み合わせ、特にヒアルロン酸と1つ又はそれ以上の他の空間保持材の組み合わせも可能である。

【0039】おそらく凍結乾燥された形態で与えられるのが好ましいヒアルロン酸は、グルクロン酸及びN-アセチルグルコサミンの繰り返し単位から成る多糖である。それはその抽出源に依存して数千～数百万ダルトンの範囲の分子量を有する。ヒアルロン酸は発育中及び治療中の組織において自然に発現され、大量の水を結合する能力を有する。これらの性質がヒアルロン酸をGTRにおいて本発明の膜と組み合わせて空間保持材として用いることを可能にしている。

【0040】石灰化骨、除タンパク骨(700℃で骨を灰化することにより製造された天然のヒドロキシアパタイトである)又は合成ヒドロキシアパタイトをオステオカルシン及びビトロネクチン[オステオカルシンは骨タンパク質であり、ヒドロキシアパタイト(骨の鉱質成分)に結合し、石灰化された表面にオステオクラスト(骨再吸収細胞)を誘引すると思われる。ビトロネクチンは付着タンパク質であり、石灰化された骨の表面へのオステオクラストの付着を容易にする]と組み合わせて用いることは新規であり、治療部位におけるオステオクラストの補充を強化すると思われる。これは今度はこれらの空間保持材の再吸収を強化し、再生組織によるその置換を容易にする。

【0041】脱石灰化骨(例えば凍結乾燥)の熱処理は、骨マトリックスのコラーゲン性成分を変性させ、非

特異的タンパク質分解により骨マトリックスが分解するようにする。これは今度は空間保持材の分解を強化し、再生組織によるその置換を容易にする。特にこの用途のためのそのような熱処理調製は新規である。

【0042】再生部位の寸法、形態及び位置に依存して種々の用途のために、空間保持材を1種又はそれ以上の上記の殺菌剤、抗炎症剤及び組織誘導因子で濃厚にすることができ、及び/又は空間保持材マトリックスの形の保持を助けるための物質、例えばコラーゲン、フィブリン、フィブロネクチン、オステオネクチン、オステオポンチン、テナシン、トロンボシポンジンから成る群より選ばれる1種又はそれ以上のマトリックスタンパク質、及び/又はヘパリン硫酸、デルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸及び他の多くで濃厚にすることができる。

【0043】本発明により提供されるこれらは上記の新規な空間保持材である。

【0044】本発明は本発明のコラーゲン膜を含むGTRで用いるためのキットも提供する。本発明の実施態様に従うと、キットは空間保持材も含む。コラーゲン膜ならびにヒアルロン酸は1種又はそれ以上の上記の添加物を含むことができる。

【0045】以下において、特定の実施態様を説明することにより、及び本発明の枠内で行われたいくつかの実験を記載する実施例により本発明をさらに例示し、添付の図面にも言及する。

【0046】

【特定の実施態様の詳細な説明】

コラーゲン膜の製造

I型コラーゲンは牛の皮膚、腱、胎盤又は人の胎盤からそれ自体既知の通りにペプシン化により得ることができる。精製ペプシン化I型コラーゲンの分子溶液(1～10mg/ml)を0.05Mの酢酸中に溶解し、4℃に保持し、0.1MのNaOHと混合し、次いで適した型中に注ぎ、20～37℃の範囲の温度で24時間インキュベートする。製造されるマトリックスを次いでピストンで圧縮し、それにより必要な厚さの膜が得られるまで水を絞り出す。次いで膜をリボースの溶液(0.05M～1Mの範囲の濃度を有する)中で、酵素分解に対する膜の必要な耐性に依存して6時間～24日間、あるいはいくつかの場合はそれ以上の期間インキュベートする。

【0047】必要なリボース溶液を殺菌剤及び殺菌薬、抗炎症薬、分裂促進剤及び分化剤などの薬剤で濃厚にすることができる。

【0048】必要な変更を加え、類似の方法で管などの膜以外の装置をコラーゲンマトリックスから製造することができる。

【0049】次いでコラーゲン装置を乾燥し、滅菌する。この目的のために、コラーゲン装置は空気中で、又はアルコール溶液(30%～100%)に浸漬すること

により脱水することができる。脱水された装置を次いで、例えば二酸化炭素 (CO_2) 中又はフロンなどの他の気体中で、臨界点乾燥機において、例えば約 41°C 及び約 $80\sim 90$ バールの圧力で臨界点乾燥する。この方法は装置を滅菌し、それらを完全に乾燥させ、その保存寿命を延長するのに有効であることが見いだされた。この方法はこれらのコラーゲン装置のコラーゲン分解に対する耐性に影響を与えない。さらにそのような方法は装置の三次元的形態を保存する。

【0050】異なる分解速度で分解する部分を有する膜を製造するために、より長期間分解に耐えるように設計された部分をリボース溶液と接触させる。必要な時間の後、膜全体をリボース溶液と共にインキュベートする。

【0051】例えば長方形の1つの短辺から反対側へ方向に分解速度の勾配を有する(1つの短辺が高い分解速度を有し、他の辺が低い分解速度を有する)長方形の膜を製造するために、以下の方法をとることができる：膜を湿度が100%の大気中に保持しながら、2つの短辺の1つに隣接する長方形の膜の部分を、あらかじめ決められた時間リボース溶液に浸す。その後隣接する部分を徐々にリボース溶液に、あらかじめ決められた時間、浸漬する。かくして最末端がリボース溶液に残留するのは最短時間であり、かくして最も分解を受け易い部分となる。

【0052】空間保持材

(a) 凍結乾燥ヒアルロンン

人、牛又は鳥類源から得たヒアルロンンを、上記の因子の1つで濃厚にした、又は濃厚にしない水溶液中に溶解し、次いで凍結乾燥する。本発明に従い、皮膚に埋植された濃厚凍結乾燥ヒアルロンンは水を吸収し、膨潤し、ゼラチン性調度となり、かくして空間保持材の目的に役立つために適していることが見いだされた。

【0053】(b) 骨生成物又はヒドロキシアパタイト生成物

1gの石灰化凍結乾燥骨、除タンパク骨又は合成ヒドロキシアパタイトを最高15mgのオステオカルシン及び/又は10mgのビトロネクチンを含む溶液と混合し、次いで混合物を凍結乾燥する。

【0054】脱石灰化凍結乾燥骨の粒子を乾燥雰囲気中又は苛性アルカリ溶液中で $50^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ の範囲の温度に5分～240分の範囲の時間、加熱する。熱処理を水溶液中で行う場合、熱処理に続いて脱石灰化骨を再度凍結乾燥する。本発明に従い、試験管内におけるトリプシンによる脱石灰化骨の分解の速度と熱の温度の間に比例関係があることが見いだされた。

【0055】(c) コラーゲンと一緒の空間保持材の利用

コラーゲン障壁と組み合わせて用いられる空間保持材は上記の材料のそれぞれ、又はそれらの組み合わせから成る。例えば空間保持材は熱処理脱石灰化凍結乾燥骨及び

/又はオステオカルシン ビトロネクチンで処理した除タンパク骨の粒子を含むヒアルロンの凍結乾燥マトリックスから成ることができる。そのような材料の製造のために、熱処理脱石灰化凍結乾燥骨及び濃厚除タンパク骨をヒアルロンの溶液と混合し、次いで混合物を凍結乾燥する。

【0056】

【実施例】

実施例 I :

試験管内分解

トリチウムで放射性標識されたコラーゲン原繊維をリボースを含む、又は含まないPBS溶液中でインキュベートした。溶液中のコラーゲン原繊維の量は $3\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、リボースの濃度は0.2Mであった。溶液におけるコラーゲン原繊維のインキュベーションは 37°C の温度で行い、1～16日の範囲の期間であった。

【0057】このインキュベーションに続き、かくして形成されたコラーゲンマトリックスをコラーゲナーゼと共に(重量により1:10のコラーゲン:コラーゲナーゼ)1、2又は4時間インキュベートした。このインキュベーションに続き、溶液を遠心し、後のコラーゲンマトリックスから成る残存放射性の量を決定した。放射性カウントの結果を図1に示す。わかる通り、PBS中におけるコラーゲン原繊維のインキュベーションに続いてコラーゲナーゼで処理した後にマトリックス中に残存する放射性(図1における(b))は40%以下であった。これに対し、リボース溶液中で6日間より長期間インキュベーションした後に形成されたマトリックス中に残存する放射性の量(図1)は約85～90%であった。

【0058】これは、コラーゲン分子を互いに架橋させるリボース溶液中のインキュベーションの後に形成されたコラーゲンマトリックスが、コラーゲナーゼによる特異的な分解に対して他のマトリックスよりずっと耐性が高かったことを明らかに示している。

【0059】実施例 II :

生体内分解

(a) 放射性標識コラーゲンを含むそれぞれ $100\mu\text{g}$ のコラーゲンマトリックスを、実施例1に記載の方法と類似の方法で1、3及び9日間リボースで処理した。次いでマトリックスを、ラットの大腿に作られた標準孔(約 $1\times 3\text{mm}$)を介して体内埋植した。体内埋植の後0、7、14及び21日の時点で動物を犠牲にし、各孔に残された放射性の量を決定した。各時点に7匹の動物を犠牲にした。

【0060】放射性を測定し、それを製造されたコラーゲンマトリックスに存在する放射性と比較することにより、分解速度を決定することができた。それは試料が、1、3及び9日間リボースで処理した試料に関してそれぞれ1日当たり3%、2%及び0.5%の速度で分解す

ることを示した。

【0061】(b) 実施例1における通りに製造した約0.5×1cmの寸法の膜を、上記の通りにリボースで9日間処理した後に犬及び人の歯肉の下に埋植した。組織学的方法を用い、犬において膜が完全に分解するのに約4カ月かかることが見いだされた。人において行われた再入法(re-entry procedure)を用い、膜が完全に分解し、消失するのに約6カ月かかることが測定された。膜が本来の場所にそのような長期間保持されるという事実が誘導組織再生にそれを用いることを容易にする。

【0062】実施例III:

動物実験

上記の通りに製造したコラーゲン膜を用い、犬の小白歯の頬側に作られた実験的歯根欠損を処置した。コラーゲン膜で処置した4カ月後の処置部位の組織学的試験は、欠損寸法の90%の再生を明らかにした。

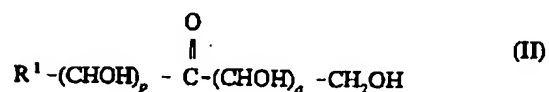
【0063】本発明の主たる特徴及び態様は以下の通りである。

【0064】1. 分子又は微小原繊維が架橋剤により互いに架橋されているコラーゲン原繊維を含み、架橋剤が水溶液中でアルデヒド又はケトンの状態で存在することができる種類の還元糖又は還元糖誘導体を含むことを特徴とするコラーゲンマトリックス。

【0065】2. 還元糖又は還元糖誘導体が次式I又はII:

【0066】

【化6】



【0067】[式中、R¹はH又は低級アルキルもしくはアルキレン、アミノ酸、ペプチド、サッカリド、プリンもしくはピリミジン塩基、リン酸化プリンもしくはピリミジン塩基であり、nは2～9の整数であり、p及びqはそれぞれ独立して0～8の整数であり、但しp及びqは合計が少なくとも2であり、8以下である]の1つにより示される化合物である上記1項に記載のコラーゲンマトリックス。

【0068】3. 還元糖がジオース、トリオース、テトロース、ペントース、ヘキソース、セプトース、オクトース、ナノース又はデコースである上記2項に記載のコラーゲンマトリックス。

【0069】4. 還元糖がグリセロース、トレオース、

エリトロース、リクソース、キシロース、アラビノース、リボース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース及びタロースから成る群より選ばれるメンバーである上記3項に記載のコラーゲンマトリックス。

【0070】5. 1種又はそれ以上の抗微生物剤又は抗炎症剤、あるいは組織誘導性を有する因子も含み、該薬剤又は因子がマトリックス中に固定されている上記1～4項のいずれか1つに記載のコラーゲンマトリックス。

【0071】6. 上記1～5項のいずれか1つに記載のマトリックスを含む体内埋植可能な装置。

【0072】7. 誘導組織再生のための膜障壁である上記6項に記載の装置。

【0073】8. 石灰化骨、除タンパク骨及び合成ヒドロキシアパタイトから成る群より選ばれる第1成分及びオステオカルシン又はビトロネクチンである第2成分を含むマトリックス。

【0074】9. 熱処理脱石灰化骨を含むマトリックス。

【0075】10. 誘導組織再生における空間保持材として用いるための上記8又は9項に記載のマトリックス。

【0076】11. 上記7項に記載の組織再生誘導膜及び空間保持材を含む誘導組織再生で用いるためのキット。

【0077】12. 空間保持材が石灰化骨、除タンパク骨及び合成ヒドロキシアパタイト、ならびに脱石灰化熱処理骨から成る群より選ばれる上記11項に記載のキット。

【0078】13. コラーゲンを還元糖と、分子とコラーゲンの原繊維が互いに架橋する条件下で反応させることを含むコラーゲンマトリックスの製造法。

【0079】14. コラーゲンマトリックスを脱水し、次いで脱水されたコラーゲンマトリックスを臨界点乾燥する上記9項に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【図1】コラーゲナーゼによる分解の後のトリチウム標識コラーゲンマトリックスの残留放射性を測定した実験の結果を示す。トリチウムで標識したコラーゲン原繊維をPBS中にリボースを含む溶液(a)、又はリボースを含まないPBS溶液(b)中で1～16日の範囲の期間インキュベートした。このインキュベーションの後、形成されたコラーゲンマトリックスをコラーゲナーゼで1時間処理した。コラーゲナーゼ処理の後にマトリックス中に残留した放射性の量を合計に対するパーセンテージとして図のグラフに示す。9日間及びそれより長期間リボース中でインキュベートしたマトリックスは本質的にコラーゲン分解に対して耐性である。

【図1】

